

Experimental studies on new therapeutic approaches in atrial fibrillation

Citation for published version (APA):

Linz, D. K. (2013). *Experimental studies on new therapeutic approaches in atrial fibrillation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20131114dl>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20131114dl](https://doi.org/10.26481/dis.20131114dl)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Diabetes and obstructive sleep apnea are associated with increased recurrence of atrial fibrillation (AF) and failure of pharmacological and catheter based ablation therapy. The present study was conducted to characterize the atrial substrate for AF in animal models for diabetes and obstructive sleep apnea and to identify new potential antiarrhythmic therapy strategies.

In Zucker diabetic fatty rats, a rat model for type 2 diabetes, we identified the development of an arrhythmogenic substrate mainly characterized by structural alterations leading to increased AF-susceptibility and impaired atrial emptying function. In atrial tissue, the enzyme CathepsinA, involved in angiotensin and bradykinin metabolism, was highly upregulated. Pharmacological inhibition of CathepsinA by SAR1 attenuated the development of a functional and arrhythmogenic atrial substrate representing a promising target for atrial upstream therapy in diabetes (Chapter 2).

To identify mechanisms involved in the increased AF-susceptibility in obstructive sleep apnea, we developed a pig model for OSA. In anesthetized pigs, applied negative tracheal pressure mimicking obstructive respiratory events lead to pronounced shortening of atrial effective refractory mediated by increased vagal activation (Chapter 3). Selective blockade of single atrial potassium channels by antiarrhythmic drugs currently used in the clinic (sotalol, amiodarone) failed to inhibit the arrhythmogenic electrophysiological changes. Just the combined blockade of several potassium channels resulted in a sufficient antiarrhythmic effect, supporting

the need for multichannel blockers (Chapter 4). Interestingly, also modulation of autonomic nervous system by renal sympathetic denervation reduced OSA associated shortening in refractoriness. Therefore, renal sympathetic denervation might provide a promising tool to treat AF in obstructive sleep apnea (Chapter 5).

The interaction between ectopy and reentry mechanisms during AF is unclear. In a goat model, the existence of a single localized site with high propensity to ectopy induced by aconitine caused a strong increase in AF stability. While the breakthrough rate strongly increases other parameters of the AF substrate remain unchanged supporting the hypothesis that the breakthroughs are due to ectopic focal discharges and that they significantly contribute to the high stability of AF. However, breakthroughs related to localized ectopy induced by aconitine were not stationary, but wide-spread around the site of aconitine application. This suggests a complex interaction between ectopy and re-entry during the fibrillatory process. Identification of ectopic focal discharges during AF remains a challenge. New and valid mapping criteria are necessary to identify focal discharges during AF, which may be important for the development of new treatment strategies targeting focal discharges (Chapter 6).

Samenvatting

Diabetes en het obstructief slaapapneusyndroom worden beide geassocieerd met een toename in het heroptreden van atriumfibrilleren (AF) en met het falen van medicamenteuze behandeling en catheterablatie. De huidige studie werd uitgevoerd om het atriale substraat van AF te karakteriseren in diermodellen van diabetes en van het obstructief slaapapneusyndroom, en om nieuwe potentiële anti-aritmische therapieën te identificeren.

In Zucker diabetische ratten, een diermodel voor type 2 diabetes, hebben we de ontwikkeling van een aritmogeen substraat bestudeerd. Deze ontwikkeling werd voornamelijk gekarakteriseerd door structurele veranderingen die leidden tot een verhoogde gevoeligheid voor AF en tot een verminderde atriale lediging (pomp-functie). In atriaal weefsel was de functie van het enzyme CathepsinA, dat deel uitmaakt van het angiotensine en bradykinine metabolisme, sterk opgewaardeerd. Medicamenteuze inhibitie van CathepsinA door SAR1 versterkte de ontwikkeling van een functioneel en aritmogeen atriaal substraat. Als zodanig vertegenwoordigt CathepsinA een veelbelovend aangrijppunt voor atriale 'upstream therapy' in de behandeling van diabetes (Hoofdstuk 2).

Om de mechanismes vast te leggen die betrokken zijn in de toegenomen gevoeligheid voor AF in het obstructief slaapapneusyndroom hebben we een varkensmodel voor obstructief slaapapneu ontwikkeld. In verdoofde varkens werd negatieve tracheale druk toegepast om de obstructieve ademhalingsepisodes na te bootsen. Dit leidde tot een uitgesproken verkorting van de atriale effectieve refractaire periode, door een toename in vagale activatie (Hoofdstuk 3). Het selectief blokkeren van geïsoleerde atriale kaliumkanalen door anti-aritmische medicijnen die gebruikt worden in de huidige klinische praktijk (zoals sotalol en amiodarone) was

niet in staat om de aritmogene elektrofysiologische veranderingen te inhiberen. Enkel het simultaan blokkeren van meerdere kaliumkanalen leidde tot een afdoende anti-aritmisch effect. Dit feit onderstreept de nood aan multikanaal blokkers (Hoofdstuk 4). Een interessante bevinding was dat ook het moduleren van het autonome zenuwstelsel door renale denervatie de verkorting van de refractaire periode, geassocieerd met obstructieve slaapapneu, bewerkstelligde. Hierdoor zou renale sympathische denervatie ook een veelbelovende therapie kunnen zijn om AF te behandelen in patiënten met obstructief slaapapneu (Hoofdstuk 5).

De interactie tussen ectopie- en 'reentry'-mechanismes gedurende AF is nog niet uitgeklaard. In een geit-model leidde de aanwezigheid van een enkele site met een hoge neiging tot aconitine-geïnduceerde ectopie tot een sterke toename in AF-stabiliteit. Tevens observeerden we een sterke toename in het aantal 'breakthroughs' terwijl de overige parameters van het AF-substraat onveranderd bleven. Dit ondersteunt de hypothese dat het optreden van 'breakthroughs' een gevolg is van ectopische focale elektrische ontladingen en dat deze 'breakthroughs' gevoelig bijdragen tot de hoge stabiliteit van AF. Echter, 'breakthroughs' gerelateerd aan de aconitine-geïnduceerde plaatselijke ectopie waren niet stationair, maar traden op in een wijdverspreid gebied rondom de applicatieplaats van aconitine. Deze vaststelling veronderstelt een complexe interactie tussen ectopie en 'reentry' tijdens het fibrillatieproces. Het vastleggen van ectopische focale elektrische ontladingen blijft een uitdaging. Nieuwe en gevalideerde mappingcriteria zijn noodzakelijk om ectopische focale elektrische ontladingen tijdens AF te identificeren. Deze nieuwe mappingcriteria zijn mogelijk een belangrijk onderdeel voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingsstrategieën die focale elektrische ontladingen aanpakken (Hoofdstuk 6).